



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

藥學碩士學位論文

상전이 촉매 반응을 통한
 α -substituted- α -benzyl malonate의
새로운 비대칭 합성법 개발

A novel synthetic method for chiral
 α -substituted- α -benzyl malonate via
phase-transfer catalytic alkylation

2019年 8月

서울대학교 대학원
약학과 약품제조화학 전공
사공민

상전이 촉매 반응을 통한 α -substituted- α -benzyl
malonate의 새로운 비대칭 합성법 개발

A novel synthetic method for chiral α -substituted- α -
benzyl malonate via phase-transfer catalytic alkylation

指導教授 朴 亨 根

이 論文을 藥學碩士 學位論文으로 提出함

2019年 6月

서울大學校 大學院

藥學科 藥品製造化學專攻

司 空 敏

司 空 敏의 藥學碩士 學位論文을 認准함

2019年 6月

委 員 長

李 智 衍



副委員長

洪 錫 彰



委 員

朴 亨 根



국문 초록

Chiral α -malonates 는 생리화학적 활성을 가지는 약리활성물질과 천연물의 chiral α -quaternary carbon centers 의 구조합성에 광범위하게 사용된다. 본 연구실에서는 상전이 촉매, PTC 라 불리는 상전이 촉매반응을 이용하여 높은 수준의 입체선택적인 합성을 보고했다. 선행연구에서 5 가지 malonate 물질들을 PTC α -benzylation 하였고, 2,2-diphenylethyl malonate 을 최종물질로 선택하여 반응 조건을 최적화하였다. -40°C , 50% aqueous potassium hydroxide 와 toluene 용매조건으로 PTC 를 진행하였을 때 높은 광학수율(>99% ee)을 얻었으며 다양한 electrophiles 을 사용하여 실험하였다.

본 연구에서는 diphenylethyl malonate 의 α 위치에 다양한 치환기가 있는 phenyl 을 도입하여 electronic effect 를 밝혀내고자 하였다. 결과적으로, electron donating group 이 electron withdrawing group 보다 높은 광학수율(>90%)을 얻었으며 이는 촉매와의 상호작용에서 기인한 것으로 생각된다.

주요어 : asymmetric α -benzylation, phase-transfer catalysis, α -substituted- α -benzyl malonates, electronic effects

학 번 : 2017-29929

목 차

국문 초록	1
목 차	2
Figure 목록	4
Table 목록	5
Scheme 목록	6
 I. 서 론	 7
1. Malonate compound 의 일반적인 특징	
2. 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis)	8
2-1. 상전이 촉매 반응의 개요 및 mechanism	8
2-2. PTC 촉매	11
3. α -Chiral malonate 유도체	14
3-1. α -Chiral malonate 유도체의 활용가능성	14
3-2. α -Chiral malonate 유도체의 alkylation 반응	16
3-3. α -Chiral malonate 유도체의 hydrolysis 반응	18

II. 본 론

1. 새로운 malonate 의 PTC 기질 개발 및 합성	21
2. Diphenylethyl α -substituted malonate 기질의 PTC 반응	23
3. Diphenylethyl α -substituted malonate 의 선택적 가수분해	26
4. Plausible asymmetric induction mechanism	27

III. 결 론	29
----------	----

IV. 실 험	31
---------	----

V. 참고문헌	58
---------	----

FIGURE 목 록

Figure 1. Malonate compound 의 chiral compound 로의 전환

Figure 2. Stark 의 extraction mechanism

Figure 3. Makosza 의 interfacial mechanism

Figure 4. 일반적인 비대칭 PTC 반응의 mechanism

Figure 5. 대표적인 cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매

Figure 6. 대표적인 Binaphthyl 계열의 PTC 촉매

Figure 7. Malonate 골격으로부터 변형된 Chiral building blocks

Figure 8. α -Chiral malonate 을 활용한 전합성 물질

Figure 9. Plausible asymmetric induction mechanism

TABLE 목 록

Table 1. α -위치에 다양한 치환기를 가진 기질의 비대칭 PTC α -benzylation

SCHEME 목 록

Scheme 1. Diphenylmethyl tert-butyl ester malonate 기질의 PTC alkylation

Scheme 2. 비대칭 PTC alkylation 반응과 선택적인 hydrolysis 반응

Scheme 3. 다양한 malonate 기질의 입체선택적인 PTC α -alkylation

Scheme 4. 다양한 치환기가 도입된 diphenylethyl malonate 의 α -benzylation

Scheme 5. S_NAr 을 이용한 다양한 α -위치 치환기를 가진 기질의 합성과정

Scheme 6. 금속을 이용한 다양한 α -위치 치환기를 가진 기질의 합성과정

Scheme 7. 산 염기조건에서 물질 6 의 선택적인 가수분해

Scheme 8. PTC benzylation 을 통한 α -substituted- α -benzyl malonate 의 비대칭 합성

I. 서 론

1. Malonate compound 의 일반적인 특징

Malonate compound 는 dicarbonyl 구조의 compound로 2개의 ester가 β -위치에 있는 C3 골격의 물질이다. 이 물질의 α -위치에 다양한 치환기를 도입하여 chirality가 확립될 수 있으며, β -위치의 ester group을 변형시킴에 따라 다양한 chiral compound로의 전환이 가능하다. 이러한 특징으로 인해 malonate compound 는 약리활성을 나타내는 natural compound 또는 약물의 chiral building block 으로 활용될 수 있다. (Figure 1)

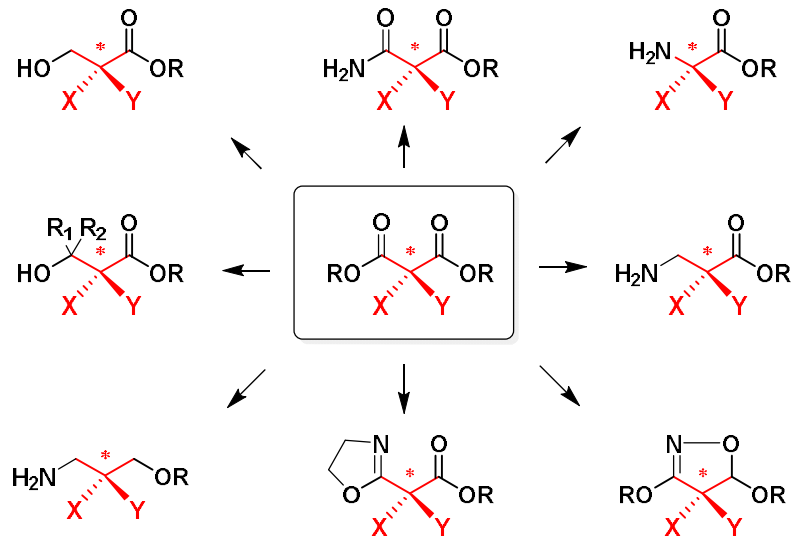


Figure 1. Malonate compound 의 chiral compound 로의 전환

2. 상전이 촉매 반응 (Phase-Transfer Catalysis)

2-1. 상전이 촉매 반응의 개요 및 mechanism

Phase-transfer catalysis(PTC)는 서로 섞이지 않는 반응상 사이에 일어나는 반응으로 분자 또는 이온들의 이동을 매개하는 촉매를 이용하여 반응속도를 증가시킬 수 있는 합성법이다. 일반적으로, 유기용매와 물과의 반응으로 많이 알려져 있으며 1971년 Starks가 상전이 촉매 반응을 최초로 실험하였으며 다음과 같은 mechanism을 제안하였다. [1]

수층-유기층 시스템에서 촉매량의 quaternary onium salt (Q^+X^-)와 과량의 metal salt (M^+Y^-) 존재 하에 촉매가 수층에 있는 음이온인 Y^- 를 유기층으로 옮겨 alkyl halide ($R-X$)의 친핵성 치환반응이 일어난다고

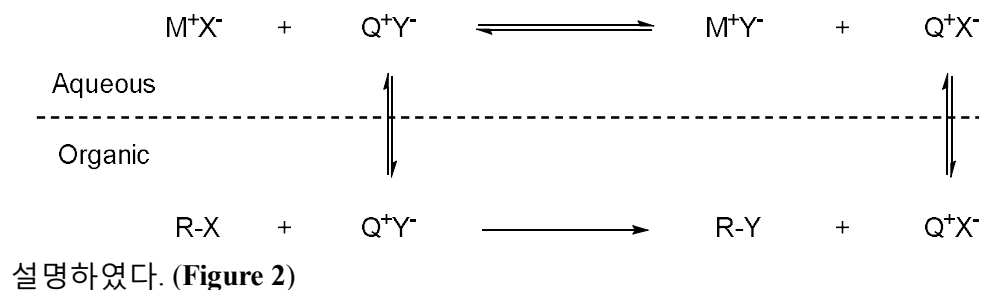


Figure 2. Stark의 extraction mechanism

반면에, 1975년 M. Makosza는 phase boundary라고 불리는 계면 영역

(interfacial region)을 이용하여 mechanism을 설명하였다. ^[2] 계면 영역은 두 개의 서로 섞이지 않는 상의 접촉 영역으로 분자들의 움직임으로 인해 두 상에 있는 물질들의 농도 기울기가 생긴다. ^[3] Makosza는 계면 영역에 있는 reacting anion과 quaternary ammonium 사이에 이온쌍을 형성하며 이 반응에 참여하는 염기에 의해 proton의 추출도 일어난다고 제안하였다. (Figure 3)

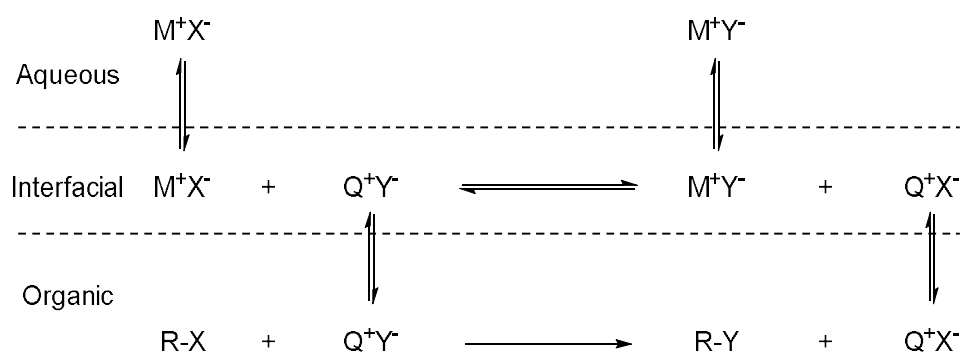


Figure 3. Makosza의 interfacial mechanism

일반적으로 비대칭 PTC 반응은 chiral 촉매를 사용하며 새로운 stereogenic center가 만들어진다. 비대칭 PTC 반응의 mechanism은 **Figure 4**와 같다. 비대칭 반응은 path B 과정에 나타나며 먼저 interfacial에서 반응물(RH)가 염기(MOH)에 의해 수소가 제거되어 metal enolate(MR) 형태로 존재하게 된다. 다음으로 chiral catalyst($*Q^+X^-$)의 음이온 교환이 일어나고 lipophilic한 chiral onium enolate($*Q^+R^-$)가 만들어진다. 이 물질은

organic 상으로 이동하여 친전자체와 반응하게 되는데 이 때 광학활성을 띄는 chiral product(*RE)가 만들어진다. (Figure 4)

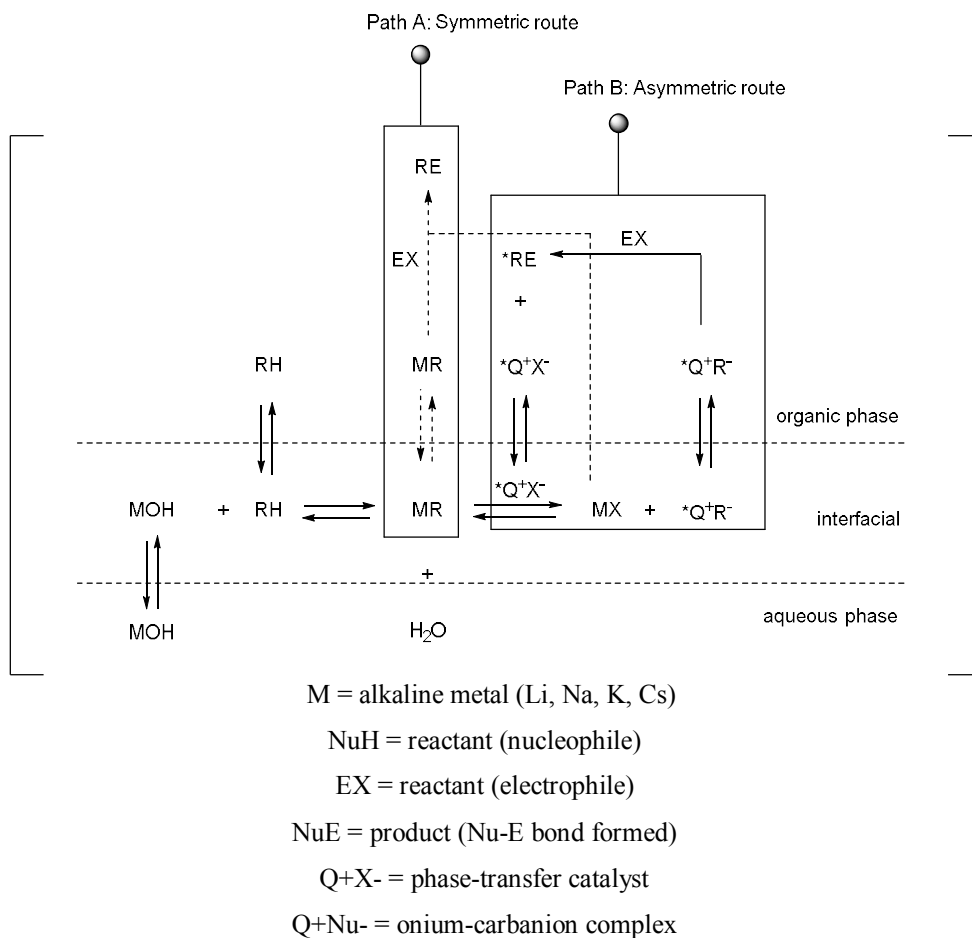


Figure 4. 일반적인 비대칭 PTC 반응의 mechanism

높은 enantioselectivity를 얻기 위해서는 이온 교환 과정에서 충분한 속도가 진행되어야 하며 이온쌍 형성과정에서 촉매의 quaternary onium salt(*Q⁺)와 기질의 enolate(R⁻) 사이에 구조적으로 적합해야 한다. 또한

빠른 이온교환을 위해 교반을 세게해야 되며 적절한 반응조건을 얻는 것이 중요하다.

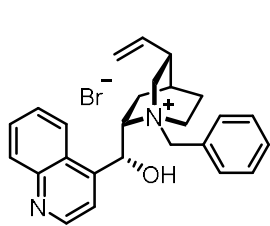
이러한 PTC 반응은 간단한 실험과정, mild한 반응조건, 비싸지 않고 친환경적인 시약과 용매를 사용하는 등의 장점이 있다. 오늘날 다양한 유기화학 분야에 중요한 합성방법 중 하나이며 산업현장에서 널리 적용법이 확산되고 있다.^[4]

2-2. PTC 촉매 (Phase-transfer catalyst)

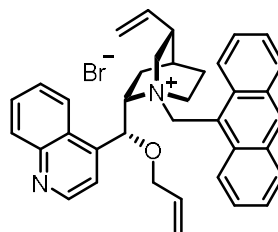
PTC 촉매(phase-transfer catalyst)는 Figure 4에서와 같이 반응 염(MNu)과 onium-carbanion 복합체(*Q⁺Nu⁻)를 형성하여 organic 상과 aqueous 상 사이의 이동을 용이하게 함으로써 반응을 촉진시키는 역할을 한다. 이때 onium-carbanium 복합체가 강하게 결합할수록 더 높은 입체 선택성을 얻을 수 있다. 따라서 광학적 수율이 높은 물질을 합성하기 위해 많은 chiral PTC 촉매들을 개발 및 응용하고 있다. 대표적인 촉매로 cinchona alkaloid 계열과 non-cinchona 계열(Marouka 등)이 있다.

1989년, M. J. O'Donnell이 cinchona alkaloid 계열의 촉매를 사용하여 α -alkyl- α -amino acid 류의 glycinate Schiff base를 substrate로 한 chiral PTC 반응을 최초로 성공하였다.^[5] Cinchona 계열의 촉매는 cinchonine, cinchonidine, quinine, quinidine 등의 천연물에서 유래한 물질로서 값이 싸고 쉽게 구할 수 있다는 장점이 있다.^[6] O'Donnell이 cinchona 계열의

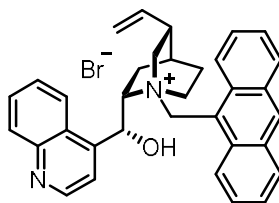
촉매를 발명한 후에 Corey, Lygo 그리고 본 실험실에서도 cinchona 계열의 촉매를 변형하여 개발하고 있다. (Figure 5)



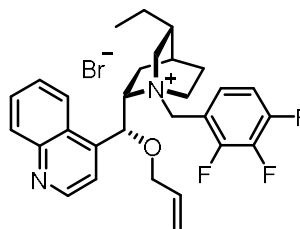
O'Donnell, M. J. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 2353.



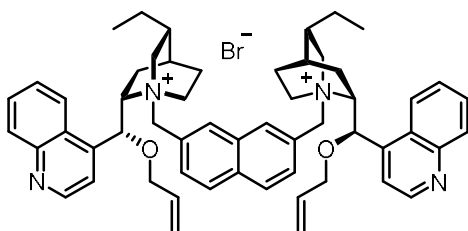
Corey, E. J. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 12414.



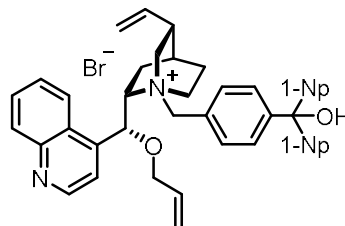
Lygo, B. et al.
Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 8595.



Park, H.-g. et al.
Org. Lett. **2002**, 4, 4245.



Park, H.-g. et al.
Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 3036.

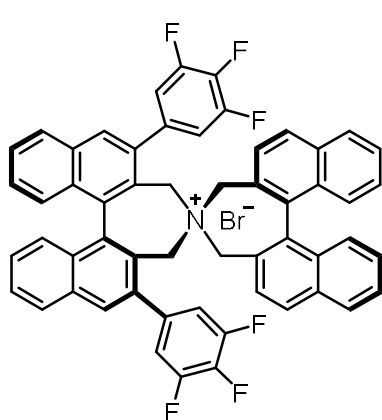


Ramachandran, U. et al.
Tetrahedron. **2005**, 61, 7022.

Figure 5. 대표적인 cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매

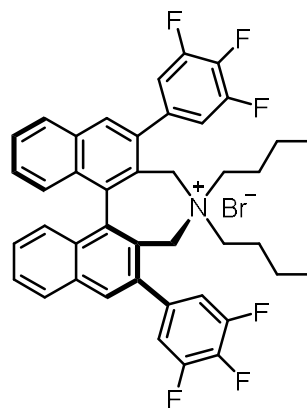
그러나 cinchona alkaloid 계열의 PTC 촉매들은 hofmann elimination에

의해 분해될 수 있다는 단점이 있었다. 따라서 hofmann elimination을 비대칭 PTC 반응에 적용하기 위해 다른 종류의 촉매를 개발하게 되었고 1999년 일본의 Maruoka 그룹이 binaphthyl을 기본 골격으로 가지는 PTC 촉매를 개발하였다. [7] 이 촉매를 염기 조건에서 사용하였을 때 분해되지 않고 안정적이며 높은 화학적 수율과 광학적 수율을 얻었다. (Figure 6)



1a

Maruoka, K. et al.
J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 6519.
J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 5139.



1b

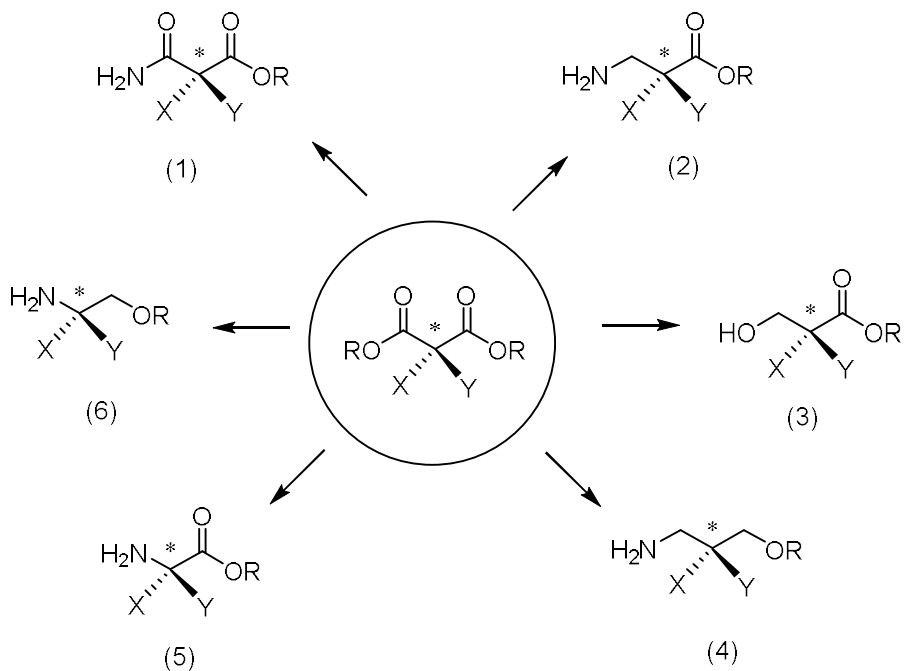
Maruoka, K. et al.
Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 154917.

Figure 6. 대표적인 Binaphthyl 계열의 PTC 촉매

3. α -Chiral malonate 유도체들

3-1. α -Chiral malonate 유도체들의 활용가능성

α -Chiral malonate는 1,3-dicarbonyl 그룹을 가지고 있으며 여러 가지 유기합성의 기본적인 시작물질로 알려져 있다. 두 개의 electron-withdrawing 그룹이 α -위치의 수소를 산성으로 만들게 되고 염기에 의해 쉽게 제거될 수 있는 환경이 만들어 진다. 따라서, α -위치의 높은 반응성 때문에 다양한 물질로 변형이 가능하다. (Figure 7)



(1) Amide/ Carboxylic acid

(2) Methylene amine/ Carboxylic acid

(3) Carboxylic acid/ Alcohol

(4) Methylene amine/ Alcohol

(5) Amine with one fewer carbon atom/ Carboxylic acid

(6) Amine with one fewer carbon atom/ Alcohol

Figure 7. Malonate 골격으로부터 변형된 Chiral building blocks

α -Chiral malonate는 생물학적으로 활성을 가지는 천연물과 chiral 약리 활성물질의 building block으로 변형할 수 있다. 이 chiral building block은 quaternary 탄소중심을 포함하는 chiral 물질으로 쉽게 전환될 수 있으며 hydroxyl 그룹, amino 그룹, cyclized 그룹 등과 같은 다른 치환기로 합성할 수 있다. (Figure 8)

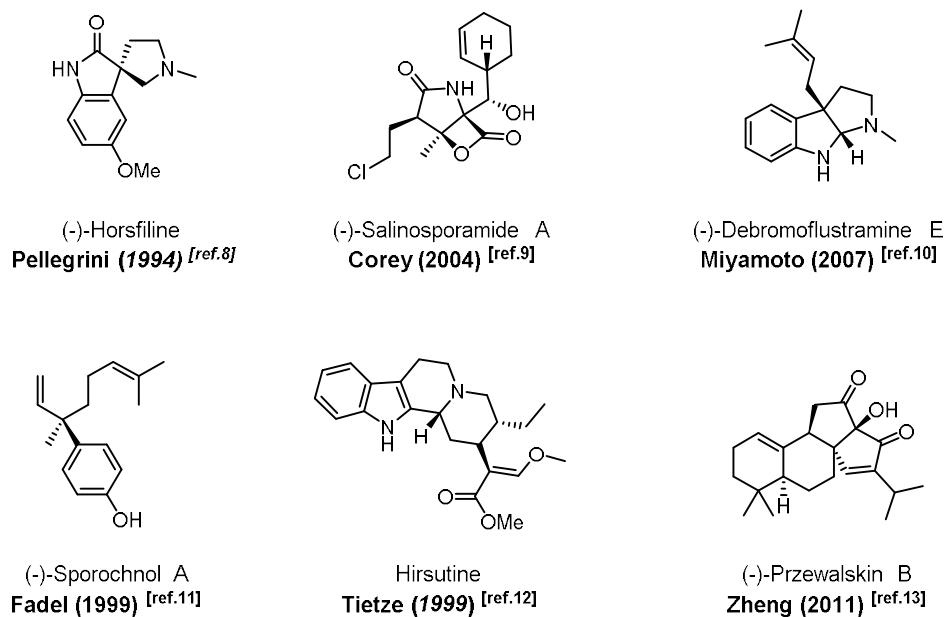
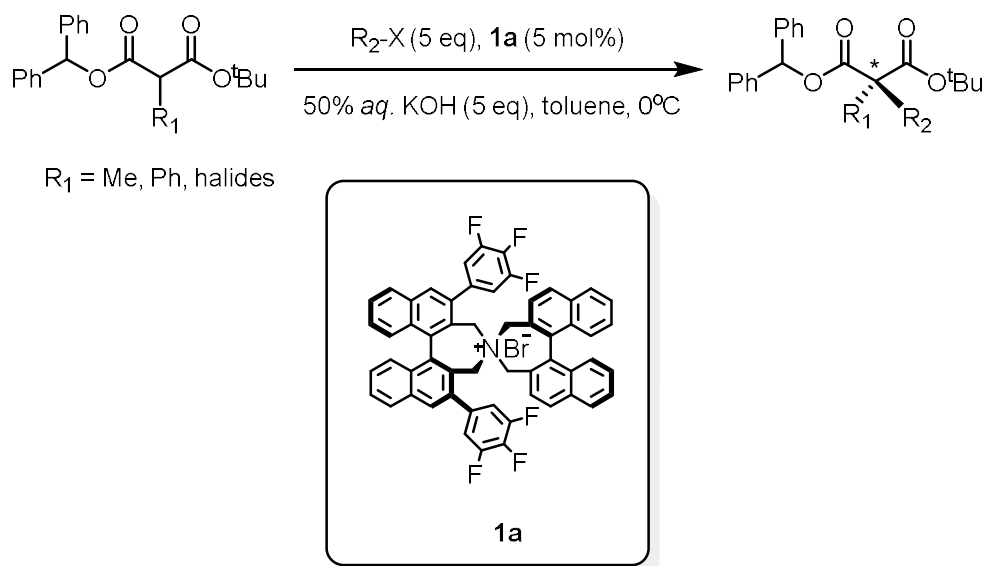


Figure 8. α -Chiral malonate 을 활용한 전합성 물질

3-2. α -Chiral malonate 유도체의 alkylation 반응

Malonate는 다양한 비대칭 반응에 사용되는 유용한 기질로 cyclization,^[14] cyclopropanation,^[15] cycloaddition,^[16] Friedel-Crafts reaction,^[17] Michael addition,^[18] Diels-Alder reaction,^[19] Mannich reaction,^[20] oxidation and reduction^[21] 등 여러 반응에 사용되고 있다.

본 연구실에서는 2011년에 최초로 malonate 기질의 chiral PTC α -alkylation을 수행하여 높은 수율을 얻은 바 있다.^[22] Malonate 기질에 tert-butyl ester와 diphenylmethyl 구조가 있을 때 α -alkylation이 높은 입체성을 나타냈다. (Scheme 1)



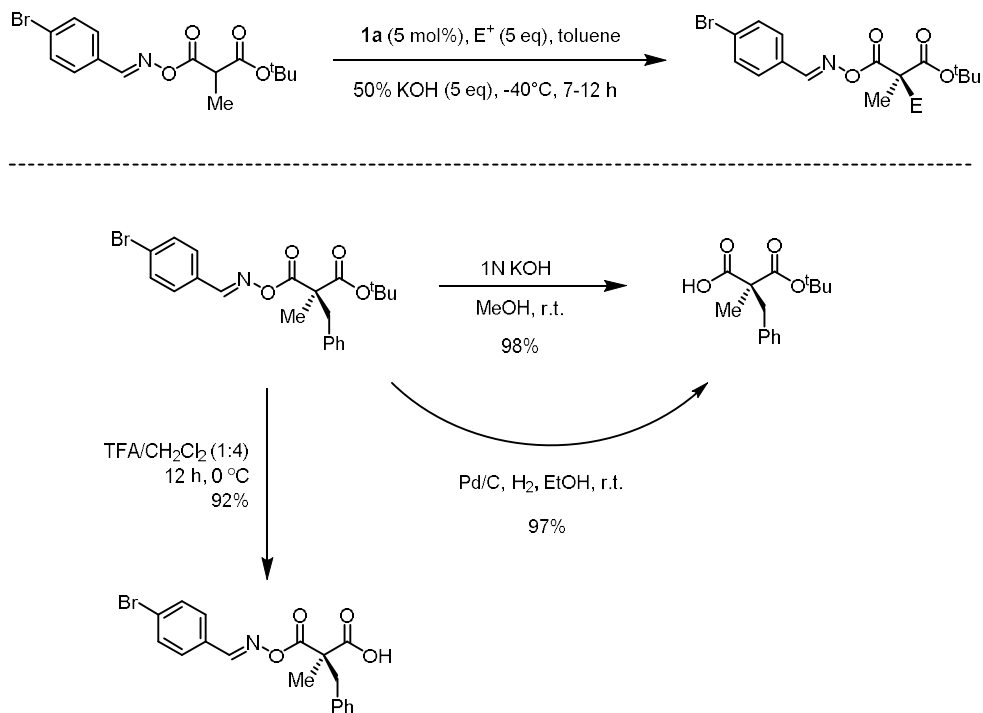
Scheme 1. Diphenylmethyl tert-butyl ester malonate 기질의 PTC alkylation

PTC 조건(50% KOH 수용액, toluene, 0 °C)에서 PTC 촉매로 (S,S) – 3, 4, 5 – trifluorophenyl – NAS bromide (1a)를 사용하여 α -alkylation 을 진행하였을 때 높은 화학적 수율(up to 99%)와 높은 광학 수율(up to 97% ee)를 얻었다. 이 실험으로 원하는 α -alkylation 된 중간체를 얻을 수 있었다.

그러나 hydrolysis 반응을 진행하였을 때 원하는 방향으로 반응이 진행되지 않았다. 산조건 하에서 tert-butyl 그룹이 diphenylmethyl group 의 hydrolysis 때문에 선택적으로 제거되지 않았고 반대로 염기조건 하에서 diphenyl 그룹의 입체장애 때문에 diphenylmethyl 그룹이 선택적인 가수분해가 일어나지 않았다. 이러한 문제를 해결하기 위해 산조건 및 염기조건에서 선택적으로 hydrolysis 되는 malonate 기질을 개발하였다.

3-3. α -Chiral malonate 유도체들의 hydrolysis 반응

선택적인 hydrolysis 반응이 일어나지 않는 문제점을 해결하기 위해 ester 그룹이 변형된 malonate 기질을 개발하였다.



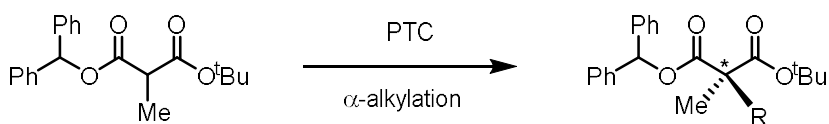
Scheme 2. 비대칭 PTC alkylation 반응과 선택적인 hydrolysis 반응

2015 년, benzylideneamino tert-butyl α -methylmalonates 기질을 사용하여 비대칭 PTC alkylation 을 진행하였을 때 높은 수율과 입체선택성을 나타내었다. ^[23] 놀랍게도 각각 염기조건과 산조건으로 hydrolysis 반응을

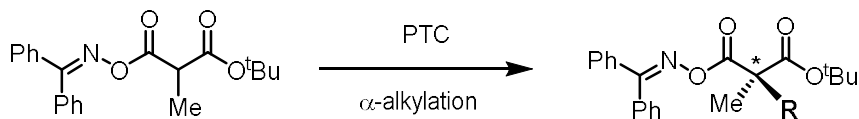
진행하였을 때 입체선택성은 유지되면서 선택적으로 malonic monoacid 가 만들어졌다. (Scheme 2). 그러나 benzylideneamino 유도체는 합성과정이 복잡하여 시간과 노력이 많이 소모되기 때문에 구조가 보다 단순하고 합성이 용이한 물질인 diphenylethyl malonate 기질을 개발하였다. [24]

(Scheme 3)

A: Previous substrate designed by Hong et al.

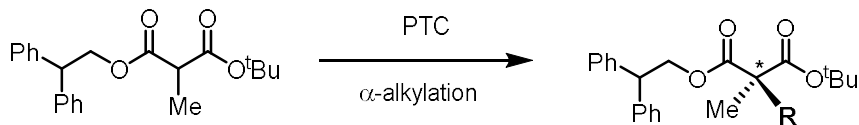


B: Previous substrate designed by Park et al.



not easily affordable reaction substrates

C: Previous substrate designed by Zhibin et al.



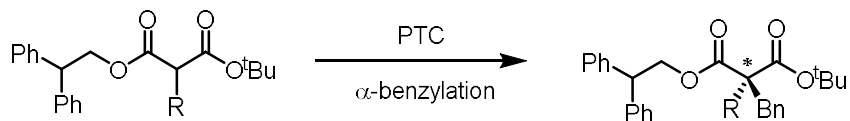
readily available substrates

selectively hydrolyzable products

Scheme 3. 다양한 malonate 기질의 입체선택적인 PTC α -alkylation

Diphenylethyl malonate 기질을 사용하여 PTC 조건 하에 α -alkylation 을 진행하였을 때 높은 화학적 수율과 높은 광학적 수율(up to 99% ee)을 얻었으며 선택적인 hydrolysis 도 성공적으로 진행하였다.

D: This work



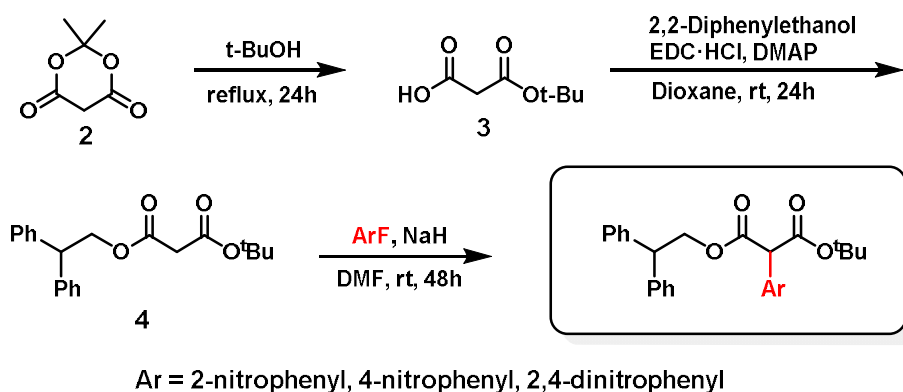
Scheme 4. 다양한 치환기가 도입된 diphenylethyl malonate 의 α -benzylation

본 연구에서는 diphenylethyl malonate 의 α -위치에 methyl 이 아닌 다양한 치환기가 도입된 기질에 α -benzylation 반응을 진행하여 입체선택성 및 광학적 수율을 알아보았다.

II. 본 론

1. 새로운 malonate의 PTC 기질 개발 및 합성

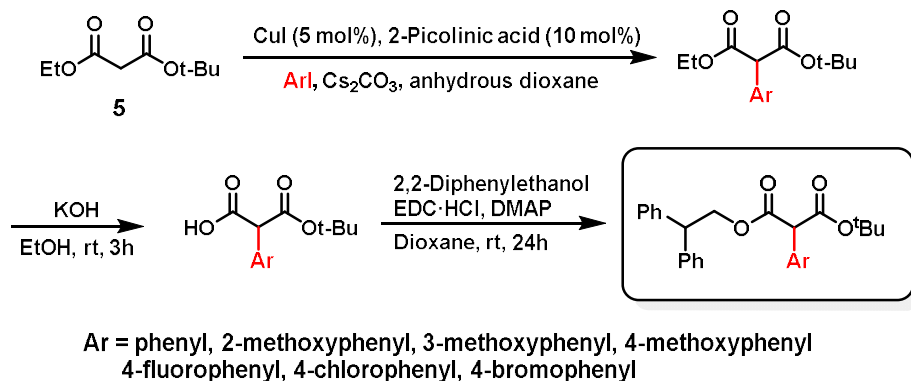
Diphenylethyl malonate의 α -위치에 다양한 치환기를 도입하기 위해 다음과 같은 반응을 진행하였다. (Scheme 5)



Scheme 5. S_NAr 을 이용한 다양한 α -위치 치환기를 가진 기질의 합성과정

먼저 meldrum's acid (2)를 시작물질로 하여 tert-butanol 을 넣고 100 °C reflux 조건으로 24 시간 동안 반응하였다. 다음으로 tert-butyl hydrogen malonate (3)를 dioxane 에 녹인 후 EDC(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)와 DMAP 그리고 2,2-diphenylethanol 을 넣어 EDC coupling 반응을 진행하여 diphenylethyl malonate (4)를

합성하였다. 이 기질에 S_NAr 반응을 진행하여 3 가지의 치환기(2-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl)가 도입된 물질을 합성하였다.



Scheme 6. 금속을 이용한 다양한 α -위치 치환기를 가진 기질의 합성과정

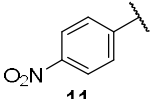
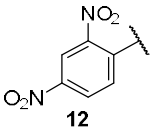
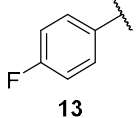
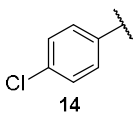
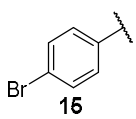
위와 같은 S_NAr 반응으로 합성하기 힘든 물질들은 다음과 같은 과정을 통해 만들었다. 먼저 tert-butyl ethyl malonate (**5**)를 CuI 와 리간드, 염기와 무수조건 하에서 α -위치에 치환기를 도입하였고 이어서 ethyl ester 를 가수분해하였다. ^[25] 다음으로 EDC coupling 반응을 진행하여 원하는 7 가지 물질(phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl)을 합성하였다.

2. Diphenylethyl α -substituted malonate기질의 PTC 반응

앞서 합성한 10가지 diphenylethyl malonate α -substituted phenyl 기질을 benzyl bromide (5 eq), (S,S)-NASBr (5 mol%), 50% KOH 수용액, toluene, -40°C 조건에서 PTC 반응을 진행하였다.

Table 1. α -위치에 다양한 치환기를 가진 기질의 비대칭 PTC α -benzylation

Entry	R	Product	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1		18	120	67	96
2		19	43	65	86
3		20	44	45	91
4		21	48	79	80
5		22	72	61	19

6	 11	23	48	82	50
7	 12	24	n.r	n.r	n.d
8	 13	25	44	76	39
9	 14	26	70	78	73 ^a
10	 15	27	48	87	84
11	Cl, 16	28	72	86	93
12	Br, 17	29	72	67	94 ^a

^a Enantiopurity was determined by HPLC analysis using a chiral column (DAICEL Chiralpak ADH), and **compounds 26** and **29** was prepared via the hydrogenation of the benzylated product, followed by methyl esterification with excess of diazomethane.

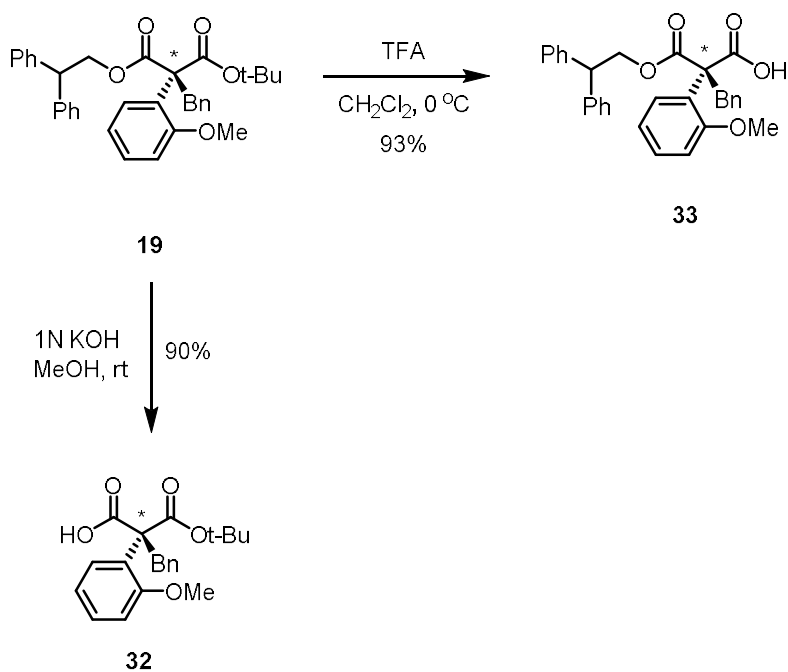
본 연구실에서 diphenylethyl α -methyl malonate 기질에 PTC alkylation 을 진행하였을 때 화학적 수율과 광학적 수율(up to 95% ee)이 높은 최적화된 조건을 선택하여 PTC benzylation을 진행하였다.^[24]

Diphenylethyl malonate 기질의 α 위치에 electron-donating group(EDG)과 electron-withdrawing group(EWG)을 치환한 기질에 PTC benzylation 결과를 살펴보면, 먼저 EDG 치환기가 α 위치에 있는 기질(entry 1-3)은 phenyl 그룹이 있는 기질보다 광학적 수율(up to 96% ee)이 높아졌다. 반면 EWG 치환기가 α 위치에 있는 기질(entry 5-7)은 EDG와 phenyl 치환기(entry 1-4)보다 광학적 수율이 급격하게 감소하였으며 2,4-dinitrophenyl기가 치환된 기질(entry 7)은 -40°C 와 -20°C 에서 PTC benzylation 반응이 진행되지 않았다. 또한 para 위치에 halide가 치환된 그룹(entry 8-10)을 비교하면 para위치의 halide의 electron-withdrawing 효과가 적을수록 광학적 수율이 증가하였다.

다음으로 diphenylethyl malonate 기질의 α 위치에 halide(Cl, Br)가 치환물질을 PTC benzylation 반응하여 높은 광학적 수율(up to 93% ee)를 얻었으며 이는 본 연구실에서 diphenylmethyl α -fluoromalonate기질의 benzylation을 진행하였던 결과와 비슷한 수준의 입체선택성을 나타내었다.^[22]

3. Diphenylethyl α -substituted malonate 의 선택적 가수분해

새로운 malonate 기질인 diphenylethyl α -substituted malonate 에 각각 염기와 TFA 산조건에서 선택적인 가수분해 반응을 진행하였다 (Scheme 7). 먼저 MeOH 에 녹인 1N KOH 을 diphenylethyl α -*ortho*-methoxyphenyl malonate (6)에 넣고 반응시켰을 때 diphenylethyl ester 그룹이 선택적으로 가수분해되었다. 또한, TFA 와 dichloromethane, 0°C 조건에서 *tert*-butyl ester 그룹의 선택적인 가수분해가 진행되었음을 확인하였다.



Scheme 7. 산 염기조건에서 물질 **6** 의 선택적인 가수분해

4. Plausible asymmetric induction mechanism

Table 1 에서 phenyl 기에 electron-donating 그룹이 치환된 물질이 electron-withdrawing 그룹이 치환된 물질보다 광학적 수율이 높게 나타났다. 이러한 결과는 PTC 촉매인 (S,S)-NASBr 과 diphenylethyl α -substituted malonate 기질 사이의 asymmetric 한 결합환경에 의해 영향을 받는 것으로 생각된다. 비대칭 PTC 촉매는 malonate 기질과 2 가지 방식으로 상호작용할 수 있다. 먼저 malonate 기질의 diphenylethyl 치환기와 촉매의 binaphthyl aromatic ring 과의 π - π 상호작용이 존재할 수 있다. 다음으로 효과적인 비대칭 환경을 만들기 위해 촉매의 양이온과 기질의 음이온이 비대칭 이온쌍을 형성할 수 있다. Malonate 기질의 음이온 성질은 electron-donating 그룹이 있는 치환기에 의해 증가하며, 따라서 **Figure 9** 의 **A** 에서 양이온과 음이온 쌍이 더 강하게 결합하고 더 좋은 비대칭 환경이 만들어진다. 반대로 electron-withdrawing 그룹이 있는 치환기는 음이온의 성질을 약화시키며 **Figure 9** 의 **B** 에서 양이온과 음이온 쌍의 결합력을 감소시킨다. 그러므로 electron-donating 그룹이 있는 치환기가 electron-withdrawing 그룹이 있는 치환기보다 비대칭 환경을 잘 만들기 때문에 높은 광학적 수율이 나타난 것으로 생각된다.

반면, phenyl 기에 EWG 가 있는 경우 malonate 기질의 안정성이 더 증가하므로 EDG 가 치환된 기질보다 반응이 잘 진행될 것이다. 따라서, 화학적 수율은 EDG 보다 EWG 가 치환된 malonate 기질이 더 높게 얻어지는 경향성을 나타낸 것으로 생각된다.

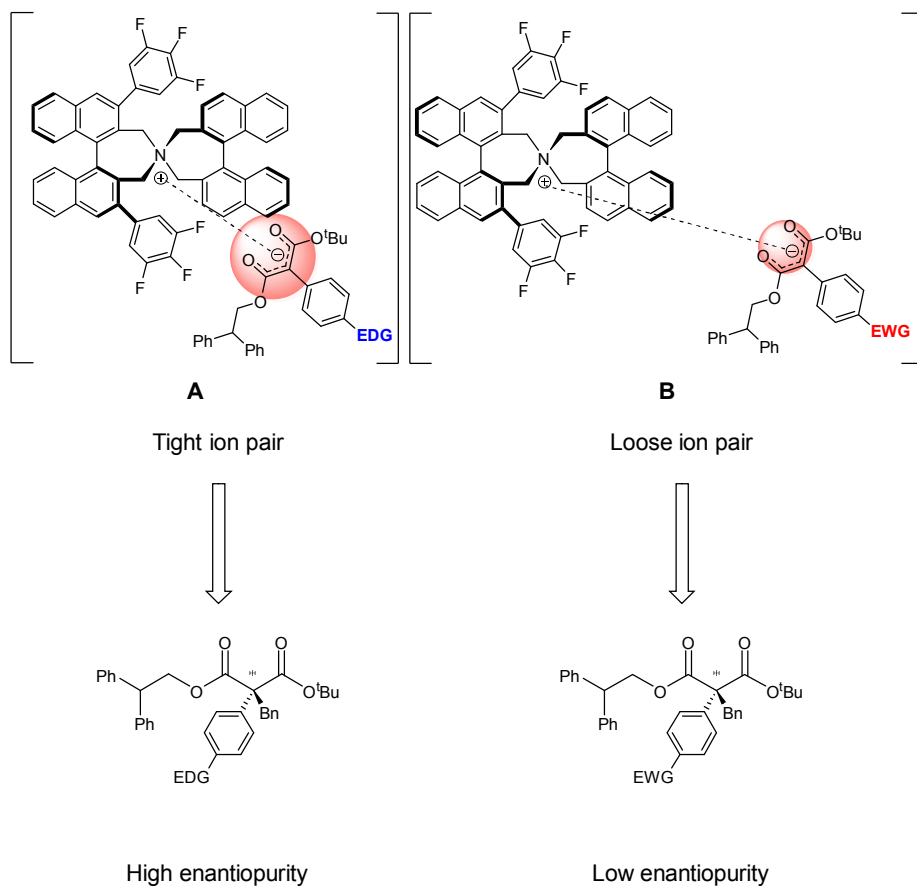
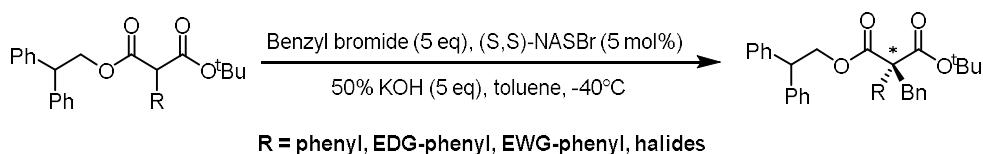


Figure 9. Plausible asymmetric induction mechanism

III. 결 론

PTC benzylation 을 통한 α -substituted- α -benzyl malonate 의 4 급 키랄 탄소를 만드는 새로운 비대칭 합성방법을 설명하였다. 본 연구실은 비대칭 촉매인 (S,S)-3,4,5-trifluorophenyl-NAS bromide 존재 하에 -40°C 에서 입체선택적으로 α -substituted- α -benzyl malonate 를 합성하였으며 이 기질은 각각 산조건, 염기조건에서 선택적으로 가수분해가 가능하다.



Scheme 8. PTC benzylation 을 통한 α -substituted- α -benzyl malonate 의 비대칭 합성

Diphenylethyl malonate 의 α 위치에 electron-donating 그룹이 있는 기질이 electron-withdrawing 그룹이 있는 기질보다 광학적 수율이 높게 나타났다(up to 96% ee). 이는 malonate 기질의 음이온 성질이 electron-donating 그룹이 있는 치환기에 의해 증가되어 비대칭 촉매의 4 급 암모늄 양이온과 강하게 결합하게 되고 이러한 상호작용은 더 효과적인 비대칭 환경을 형성하는 것으로 생각된다.

또한 diphenylethyl malonate 기질의 장점은 기존의 방법과 다르게 쉽고 빠르게 가수분해하여 원하는 물질을 얻을 수 있다는 점이다. 산염기 조건에서 각각 선택적으로 가수분해되며 이렇게 얻은 입체선택적인 물질은 다양한 키랄 물질을 합성하는데 유용한 도구가 될 것이다.

IV. 실험

1. 일반적인 방법

1-1. Spectra 데이터

Infrared (IR) spectra 는 JASCO FT/IR-300E and Perkin-Elmer 1710 FT spectrometer 를 사용하였다. Nuclear magnetic resonance (^1H -NMR & ^{13}C -NMR) spectra 는 JEOL JNM-ECZ 400S/L [400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C)] spectrometer 와 5-mm triple resonance inverse cryoprobe 가 있는 Bruker Avance III HD [800 MHz (^1H), 200 MHz (^{13}C)] spectrometer 를 사용하였다. ^1H -NMR & ^{13}C -NMR spectra 는 CDCl_3 (δ 7.24)를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift 는 ppm(parts per million) 단위로, coupling constant (J)는 Hz 로 표기하였다. Low-resolution mass spectra (LRMS)와 high-resolution mass spectra (HRMS) 는 JEOL JMS 700, JEOL JMS 600-W spectrometer, or Agilent 6530 Q-TOF spectrometer 로 측정하였다. 녹는점은 Büchi B-540 melting point apparatus 를 사용하였다. Optical rotations 은 a JASCO polarimeter P-2000 series 를 사

용하여 측정하였다.

1-2. 크로마토그래피와 HPLC

TLC 는 Merck precoated TLC plate (silica gel 60 GF₂₅₄, 0.25 mm)를 사용하였다.

Flash column chromatography 은 E. Merch Kieselgel 60 (230~400 mesh)를 사용

하였다. HPLC 기계는 Instrument (Hitachi, L-2130)와 software (Hitachi,

Version LaChrom 8908800-07) 를 사용하여 측정하였다. 물질의 거울상이성

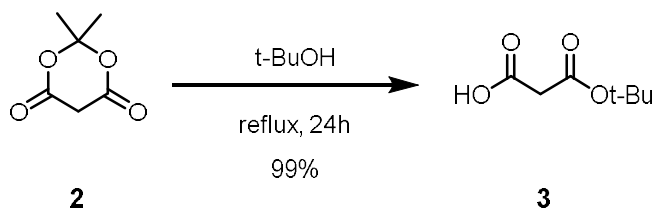
질체과잉율(enantiomeric excess , ee)은 4.6 mm x 250 mm Daicel Chiralpak AD-

H, Chiralcel OD-H, Chiralcel AS-H columns 그리고 Chiralcel OJ-H columns 을

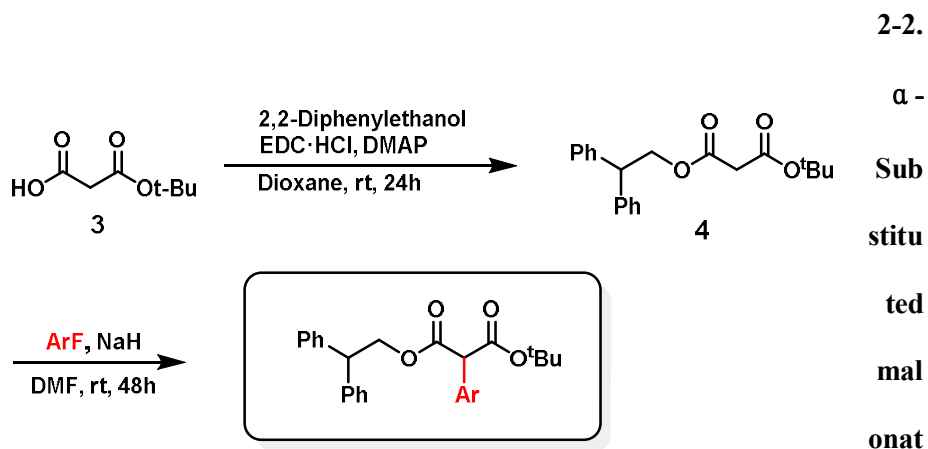
사용하여 HPLC 기계로 측정하였다.

2. α -Substituted malonate

2-1. Meldrum's acid 의 tert-butanolysis 일반적인 합성법



Meldrum's acid (**2**, 5000 mg, 34.7 mmol) 를 교반 중인 t-BuOH 에 넣는다 (86.7 mL). 24 시간 reflux 한 후, 반응 물질을 감압농축시켜 colorless oil 형태로 물질 **3** (6191 mg, 99% yield) 를 얻었다.

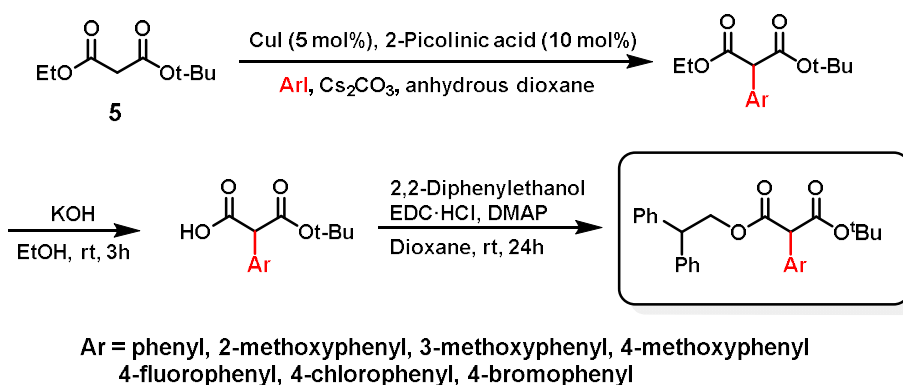


e 의 일반적인 합성법

실험과정 (A) : 1) Mono-tert-butyl malonate (**3**)를 EDC coupling 반응시켜 합성하였다. Mono-tert-butyl malonate (**3**, 3000 mg, 18.74 mmol)을 dioxane (66.23

ml) 녹인 후, EDC (4087 mg, 20.63 mmol), DMAP (251.86 mg, 2.06 mmol) 그리고 2,2-diphenyl ethanol (2000 mg, 10.308 mmol)을 넣고 24 시간 동안 교반한다. 반응 종료 후, 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 필터한다. 이후 Medium pressure liquid chromatography (50g Ultra silica, hexane : EtOAc = 0% to 20%)를 통해 정제하여 white solid 의 물질 4 을 얻는다.

2) 물질 4 (100 mg, 0.294 mmol)를 Ar 치환하고 무수 DMF(1.5ml)를 넣고 교반한다. 다음으로 0°C 에서 sodium hydroxide (10.3 mg, 0.382 mmol)를 천천히 적가한다. 30 분 동안 교반시킨 후, R (2-fluoronitrobenzene, 30.9 μl , 0.294 mmol)을 천천히 적가하고 교반시킨다. 24 시간 교반시킨 후, ammonium chloride 를 넣어 반응을 종료시킨다. 이후 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 필터한다. Medium pressure liquid chromatography (50g Ultra silica, hexane : EtOAc = 0% to 40%)를 통해 정제하여 yellow sticky oil 의 물질 11 을 얻는다. 물질 11, 12, 13 은 위와 같은 과정으로 합성하였다.



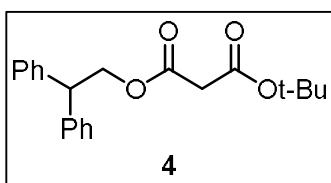
실험과정 (B) : 1) RBF 에 copper iodide (50.6 mg, 0.266 mmol), 2-picolinic acid (65.4 mg, 0.531 mmol), cesium carbonate (5200 mg, 15.9 mmol), 그리고 만약 R 이 고체라면 넣고 Ar 치환한다. 다음으로 무수 dioxane (20 ml)를 넣고 최대한 빠르게 2-iodoanisole (690 μ l, 5.31 mmol)과 물질 **5** (1.1 ml, 5.31 mmol)를 적가한다. 72 시간 동안 교반시킨 후, 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 필터한다. 이후 Medium pressure liquid

chromatography (50g Ultra silica, hexane : EtOAc = 0% to 20%)를 통해 정제하여 colorless oil 의 물질 **6** 을 얻는다.

2) 물질 **6** (300 mg, 1.02 mmol)을 1M KOH in EtOH (1.5 ml)에 넣고 3 시간 동안 교반시킨다. 이후 5% NaHCO₃ 을 첨가하여 물층을 받아 물층을 1N HCl 로 acidify 시킨다(pH 3-4). 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 여액을 감압증류 후 얻은 생성물은 별도의 정제 과정 없이 바로 다음 반응을 진행시킨다.

3) 위에서 얻은 물질(250 mg, 0.939 mmol)을 dioxane(4 ml)에 녹인 후, EDC (540 mg, 2.818 mmol), DMAP (12.6 mg, 0.103 mmol) 그리고 2,2-diphenyl ethanol (392 mg, 1.88 mmol)을 넣고 24 시간 동안 교반한다. 반응 종료 후, 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO₄ 로 건조 및 필터한다. 이후 Medium pressure liquid chromatography (25g ultra silica, hexane : EtOAc = 0% to 20%)를 통해 정제하여 colorless oil 의 물질 **6** 을 얻는다. 물질 **6**, **7**, **8**, **9**, **13**, **14**, **15** 는 위와 같은 과정으로 합성하였다.

1-(tert-Butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) malonate (4)

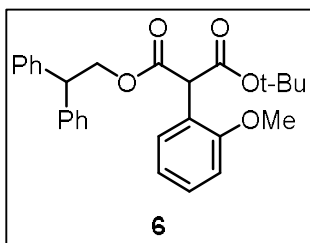


실험과정 (A) 합성법을 이용하여 white solid 형

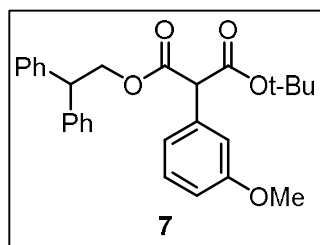
태의 물질을 얻었다 (mp 45.4°C, 52% yield). ¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.31 (m, 4n), 7.19-7.25 (m, 6n), 4.67 (d, J = 7.8 Hz, 2n), 4.37 (t, J = 7.8 Hz, 1n), 3.21 (s, 2n), 1.37 (s, 9n) ppm; ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 166.91, 165.46, 140.89, 140.89, 128.59, 128.59, 128.59, 128.59, 128.17, 128.17, 128.17, 128.17, 126.83, 126.83, 81.99, 77.21, 77.00, 76.79, 67.46, 49.68, 42.79, 27.81, 27.81, 27.81 ppm; IR (KBr) 3086.51, 3062.41, 3028.66, 2979.48, 1749.12, 1729.83, 1600.63, 1494.56, 1453.1, 1410.67, 1392.35, 1369.21, 1330.64, 1259.29, 1141.65, 1058.73, 1012.45, 965.198, 921.807, 838.883, 788.743, 754.031, 739.567, 700.998, 632.537, 620.966, 585.29, 540.935 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for [C₂₁H₂₅O₄]⁺ ([M+H]⁺) 341.1753; found 341.1748.

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(2-methoxyphenyl)malonate (6)



실험과정 (B) 합성법을 이용하여 colorless oil 형태의 물질을 얻었다 (53% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.26 (m, 13n), 6.80-6.88 (m, 2n), 4.96 (s, 1n), 4.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2n), 4.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 1n), 3.70 (s, 3n), 1.37 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 168.75, 167.36, 156.78, 140.99, 140.94, 129.30, 128.98, 128.47, 128.47, 128.47, 128.47, 128.47, 128.20, 128.20, 128.19, 128.19, 126.66, 126.66, 122.08, 120.52, 120.52, 110.52, 81.90, 67.63, 55.41, 52.14, 49.59, 27.75 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3840.54, 3648.66, 3565.74, 3061.44, 3028.66, 3002.62, 2977.55, 2938.02, 2838.7, 2348.87, 2310.3, 2042.25, 1947.75, 1749.12, 1731.76, 1647.88, 1601.59, 1541.81, 1494.56, 1463.71, 1455.03, 1439.6, 1393.32, 1369.21, 1308.46, 1249.65, 1220.72, 1139.72, 1052.94, 1029.8, 879.381, 840.812, 822.491, 771.387, 754.995, 700.998, 634.466, 619.038, 587.218, 540.935 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5]^+([\text{M})$ 446.2093; found 446.2091.

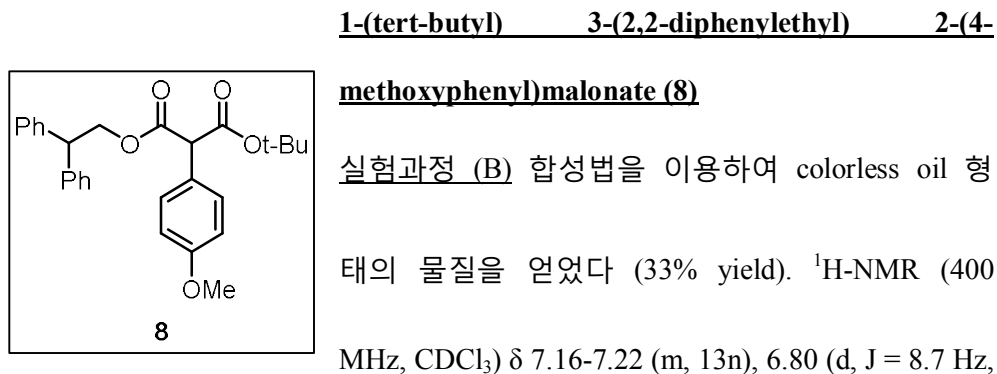


1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(3-methoxyphenyl)malonate (7)

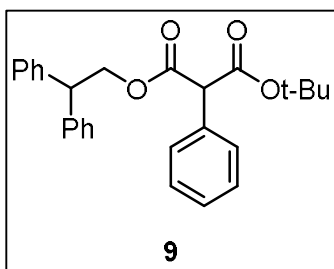
실험과정 (B) 합성법을 이용하여 colorless oil 형태의 물질을 얻었다 (58% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.30 (m, 12n), 6.82-6.86 (m, 3n), 4.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 2n), 4.44 (s, 1n), 4.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1n), 3.76 (s, 3n), 1.38 (s, 9n) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.26, 166.79, 159.52, 140.83, 140.83, 134.25, 129.37, 128.54, 128.54, 128.54, 128.18, 128.18, 128.18, 128.18, 126.77, 126.77, 121.60,

114.64, 113.80, 82.32, 67.77, 58.84, 55.15, 49.63, 27.75, 27.75, 27.75 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3840.54, 3647.7, 3565.74, 3061.44, 3028.66, 2978.52, 2935.13, 2835.81, 2348.87, 2310.3, 1730.8, 1600.63, 1586.16, 1541.81, 1492.63, 1454.06, 1436.71, 1393.32, 1369.21, 1258.32, 1218.79, 1137.8, 1051.01, 1014.37, 846.597, 771.387, 740.531, 700.034, 635.43, 619.038, 580.469, 541.899, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{28}H_{31}O_5]^+([M+H]^+)$ 447.2171; found 447.2172.



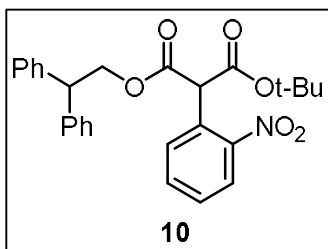
2n), 4.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2n), 4.39 (s, 1n), 4.35 (s, 2n), 3.79 (s, 3n), 1.36 (s, 9n) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.61, 167.17, 159.24, 140.80, 140.80, 130.30, 130.30, 128.59, 128.59, 128.54, 128.54, 128.16, 128.16, 128.14, 128.14, 126.82, 126.76, 125.10, 113.84, 113.84, 82.16, 67.67, 58.05, 55.21, 49.64, 27.74, 27.74, 27.74 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3839.58, 3734.48, 3647.7, 3565.74, 2348.87, 2310.3, 1748.16, 1679.69, 1646.91, 1541.81, 1508.06, 1488.78, 1338.36, 1219.76, 772.351, 671.106, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{28}H_{31}O_5]^+([M+H]^+)$ 447.2171; found 447.2157.



phenylmalonate (9)

실험과정 (B) 합성법을 이용하여 white solid 형태의 물질을 얻었다 (mp 91.9°C, 35% yield). ¹H-

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.28 (m, 7n), 7.20-7.22 (m, 4n), 7.16-7.18 (m, 4n), 4.66-4.68 (m, 2n), 4.44 (s, 1n), 4.34 (t, J = 7.6 Hz, 1n), 1.35 (s, 9n) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.18, 166.76, 140.69, 140.66, 132.85, 129.09, 129.09, 128.42, 128.42, 128.42, 128.42, 128.29, 128.29, 128.05, 128.05, 128.05, 128.05, 127.78, 126.65, 126.65, 82.08, 67.62, 58.77, 49.52, 27.61, 27.61, 27.61 ppm; IR (KBr) 3086.51, 3062.41, 3028.66, 2980.45, 2932.23, 1950.64, 1741.41, 1600.63, 1494.56, 1454.06, 1394.28, 1370.18, 1306.54, 1257.36, 1137.8, 1057.76, 1033.66, 1001.84, 846.597, 786.815, 754.995, 739.567, 700.034, 633.501, 620.002, 587.218, 541.899 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for [C₂₇H₂₉O₄]⁺ ([M+H]⁺) 417.2066; found 417.2067.

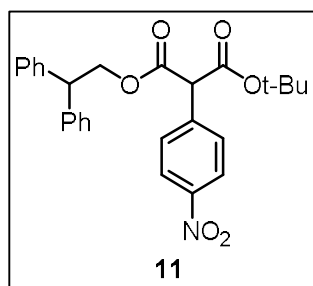


nitrophenylmalonate (10)

실험과정 (A) 합성법을 이용하여 yellow sticky oil 형태의 물질을 얻었다 (46% yield). ¹H-NMR

(400 MHz CDCl₃) δ 7.96-7.99 (m, 1n), 7.41-7.49 (m, 2n), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 3n), 7.17-7.25 (m, 8n), 5.11 (s, 1n), 4.74 (qd, J = 10.9, 7.6 Hz, 2n), 4.36 (t, J = 7.8 Hz,

1n), 1.39 (s, 9n) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.33, 165.85, 148.53, 140.55, 140.50, 133.23, 130.98, 128.74, 128.51, 128.51, 128.51, 128.51, 128.31, 128.06, 128.06, 128.06, 128.06, 126.77, 126.77, 124.94, 83.06, 67.96, 55.34, 49.55, 27.63, 27.63, 27.63 ppm; IR (KBr) 3062.41, 3028.66, 2979.48, 1749.12, 1733.69, 1610.27, 1579.41, 1529.27, 1494.56, 1454.06, 1393.32, 1369.21, 1348, 1306.54, 1270.86, 1224.58, 1141.65, 1078.01, 1003.77, 854.311, 773.315, 743.424, 722.211, 700.998, 665.321, 634.466, 619.038, 587.218, 542.863 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6]^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 462.1917; found 462.1911.



1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(4-nitrophenyl)malonate (11)

실험과정 (A) 합성법을 이용하여 yellow sticky oil

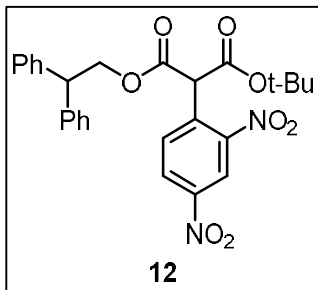
형태의 물질을 얻었다 (25% yield). ^1H -NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dt, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1n), 7.34-7.41

(m, 2n), 7.20-7.33 (m, 8n), 7.16-7.18 (m, 3n), 4.71 (qd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 2n), 4.56 (s, 1n), 4.33-4.41 (m, 1n), 1.35-1.43 (m, 9n) ppm; ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.09, 165.68, 147.52, 140.36, 140.34, 139.80, 130.21, 130.21, 130.21, 130.21, 128.61, 128.61, 128.61, 128.61, 128.03, 128.03, 126.92, 126.92, 123.47, 123.47, 83.24, 67.99, 58.53, 49.64, 27.70, 27.70, 27.70 ppm; IR (KBr) 2979.48, 1733.69, 1605.45, 1523.49, 1494.56, 1454.06, 1370.18, 1348.96, 1297.86, 1221.68, 1139.72, 1015.34, 854.311, 772.351, 741.496, 700.998, 635.43, 590.111, 545.756 cm^{-1} ; HRMS (FAB $^+$) was unable to provide any molecular and fragmentation ions.

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(2,4-

dinitrophenyl)malonate (12)



실험과정 (A) 합성법을 이용하여 yellow sticky

oil 형태의 물질을 얻었다 (90% yield). ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1n), 8.19 (dd,

J = 8.5, 2.5 Hz, 1n), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1n), 7.18-7.26 (m, 7n), 7.14 (d, J = 7.8 Hz,

4n), 5.16 (s, 1n), 4.75 (ddd, J = 45.2, 11.4, 7.9 Hz, 2n), 4.32 (t, J = 7.8 Hz, 1n), 1.42

(s, 9n) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.42, 165.92, 149.49, 146.08,

140.37, 140.10, 138.38, 135.89, 133.75, 130.36, 130.36, 128.67, 128.62, 128.05,

128.05, 128.00, 128.00, 127.01, 124.82, 120.06, 84.61, 66.15, 49.56, 40.14, 27.42,

27.42, 27.42 ppm; IR (KBr) 3460.63, 3087.48, 3062.41, 3028.66, 2980.45, 2933.2,

2369.12, 1951.61, 1749.12, 1735.62, 1607.38, 1538.92, 1494.56, 1454.06, 1394.28,

1369.21, 1348.96, 1300.75, 1258.32, 1227.47, 1145.51, 1065.48, 1016.3, 910.236,

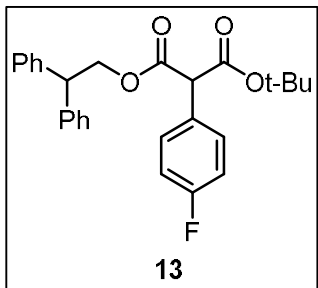
874.56, 835.026, 792.6, 749.209, 739.567, 701.962, 633.501, 620.002, 588.182,

544.792, 505.258 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z: [M+H]⁺ Calcd for

[C₂₇H₂₇N₂O₈]⁺ ([M+H]⁺) 507.1767; found 507.1774.

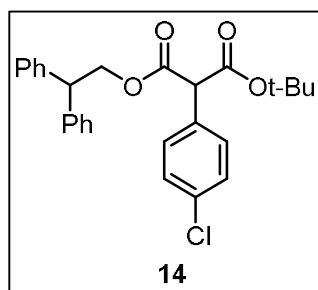
1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(4-

fluorophenyl)malonate (13)



실험과정 (B) 합성법을 이용하여 white soild 형

태의 물질을 얻었다 (mp 76.9°C, 19% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.31 (m, 14n), 6.90-6.96 (m, 2n), 4.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2n), 4.41 (s, 1n), 4.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1n), 1.32-1.37 (m, 9n) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 168.19, 166.77, 140.67, 130.94, 130.88, 128.59, 128.59, 128.59, 128.59, 128.59, 128.59, 128.15, 128.15, 128.15, 128.15, 126.85, 126.85, 115.42, 115.25, 82.51, 67.80, 58.07, 49.66, 27.83, 27.74, 27.74, 27.74 ppm; IR (KBr) 3839.58, 3735.44, 3565.74, 2980.45, 2348.87, 2310.3, 1732.73, 1689.34, 1605.45, 1541.81, 1509.03, 1453.1, 1395.25, 1370.18, 1220.72, 1138.76, 1016.3, 844.669, 772.351, 700.998, 517.793 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FO}_4]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$ 435.1972; found 435.1963.



1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(4-chlorophenyl)malonate (14)

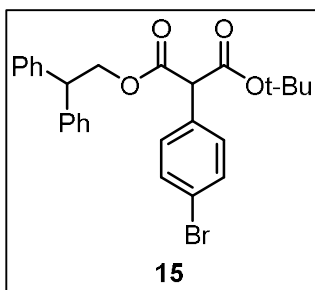
실험과정 (B) 합성법을 이용하여 white soild 형

태의 물질을 얻었다 (mp 78.6°C, 68% yield). $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.32 (m, 9n), 7.14-

7.21 (m, 6n), 4.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 2n), 4.44 (s, 1n), 4.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1n), 1.40 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.96, 166.53, 140.63, 140.63, 133.99, 131.40, 130.56, 130.56, 128.60, 128.60, 128.60, 128.60, 128.60, 128.60, 128.13, 128.13, 128.13, 128.13, 126.86, 126.86, 82.63, 67.85, 58.24, 49.66, 27.74, 27.74, 27.74 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3840.54, 3734.48, 3647.7, 3565.74, 2349.84, 2310.3,

1748.16, 1689.34, 1646.91, 1541.81, 1508.06, 1489.74, 1338.36, 1219.76, 1137.8, 1016.3, 772.351, 689.427, 547.685, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClO}_4]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$ 451.1676; found 451.1686.



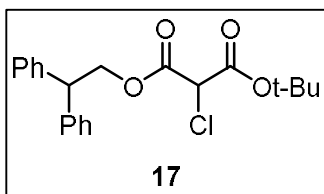
1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(4-bromophenyl)malonate (15)

실험과정 (B) 합성법을 이용하여 white solid 형

태의 물질을 얻었다 (mp 80.5°C, 7% yield). ^1H -

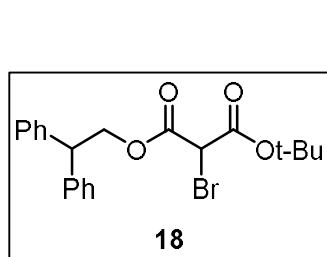
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.38 (m, 2n), 7.20-

7.31 (m, 8n), 7.12-7.17 (m, 4n), 7.06-7.08 (m, 2n), 4.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 2n), 4.40 (s, 1n), 4.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1n), 1.37 (s, 9n) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.87, 166.44, 140.61, 140.61, 131.91, 131.56, 131.56, 130.89, 130.89, 128.59, 128.59, 128.59, 128.13, 128.13, 128.13, 128.13, 126.86, 126.86, 122.20, 82.65, 67.85, 58.30, 49.65, 27.74, 27.74, 27.74 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3840.54, 3734.48, 3647.7, 3565.74, 2348.87, 2310.3, 1748.16, 1704.76, 1689.34, 1646.91, 1541.81, 1508.06, 1488.78, 1338.36, 1219.76, 772.351, 672.071, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrO}_4]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$ 495.1155; found 495.1174.



1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-chloromalonate (16)

Ref 27 의 합성법을 이용하여 colorless sticky oil 형태의 물질을 얻었다 (37% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.32 (m, 4n), 7.21-7.24 (m, 6n), 4.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2n), 4.67 (s, 1n), 4.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1n), 1.36 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 164.76, 162.95, 140.39, 140.39, 128.62, 128.62, 128.62, 128.62, 128.09, 128.09, 128.09, 128.09, 126.94, 126.94, 84.30, 68.78, 55.96, 49.78, 27.49, 27.49, 27.49 ppm; IR (KBr) 3086.51, 3062.41, 3028.66, 2980.45, 2932.23, 1950.64, 1741.41, 1600.63, 1494.56, 1454.06, 1394.28, 1370.18, 1306.54, 1257.36, 1137.8, 1057.76, 1033.66, 1001.84, 846.597, 786.815, 754.995, 739.567, 700.034, 633.501, 620.002, 587.218, 541.899 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}_4]^+ ([\text{M}+\text{H}]^+)$ 375.1363; found 375.1356.



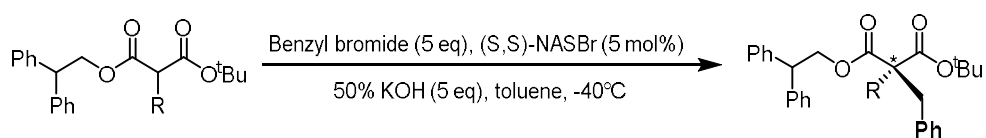
1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-bromomalonate (17)

Ref 28 의 합성법을 이용하여 colorless sticky oil 형태의 물질을 얻었다 (64% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.33 (m, 5n), 7.21-7.24 (m, 7n), 4.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2n), 4.67 (s, 1n), 4.41 (t, 1n), 1.37 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 164.87, 163.08, 140.47, 140.47, 128.66, 128.66, 128.66, 128.66, 128.16, 128.16, 128.16, 128.16, 126.96, 126.96, 84.29, 68.91, 49.57, 43.68, 27.51, 27.51, 27.51 ppm; IR (KBr) 3086.51, 3062.41, 3028.66, 2980.45, 2932.23, 1950.64, 1741.41, 1600.63, 1494.56, 1454.06, 1394.28, 1370.18, 1306.54, 1257.36, 1137.8, 1057.76, 1033.66,

1001.84, 846.597, 786.815, 754.995, 739.567, 700.034, 633.501, 620.002, 587.218, 541.899 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrO}_4]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$ 419.0858; found 419.0854.

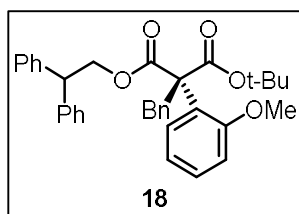
2-3. 입체선택적인 PTC α -benzylation 의 일반적인 합성법



Benzyl bromide (5 당량)을 Toluene (0.3 ml)에 녹인 1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) 2-(2-methoxyphenyl)malonate dioxane (46 mg, 0.103 mmol)에 적가한다. 이후 (S,S)-NASBr (4.7 mg, 0.515 mmol) 을 넣고 10 분간 교반시킨

다. -40°C 에서 50% KOH (5 당량) 을 천천히 적가하여 출발물질이 사라질 때까지 교반시킨다. 반응 종료 후, 물과 EtOAc 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 필터한다. 이후 Medium pressure liquid chromatography (10g ultra silica, hexane : EtOAc = 0% to 20%)를 통해 정제하여 chiral 물질 **19** 을 얻는다.

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(2-methoxyphenyl)malonate (**18**)



일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

으로 colorless oil 형태의 물질 **18** 을 얻었다 (67%

yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.39 (m,

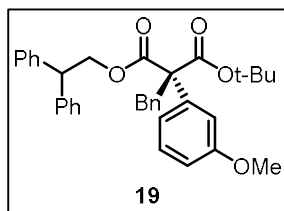
12n), 7.09-7.22 (m, 4n), 6.80-6.91 (m, 4n), 4.70-4.79 (m, 2n), 4.41 (t, $J = 6.9$ Hz,

1n), 3.57-3.69 (m, 5n), 1.42 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 170.88,

168.67, 156.52, 141.45, 141.45, 137.52, 130.89, 130.89, 130.89, 130.89, 129.67,

129.67, 128.56, 128.56, 128.56, 128.56, 128.42, 128.39, 128.33, 127.29, 127.29, 126.72, 126.69, 126.13, 119.99, 110.70, 81.87, 68.34, 63.15, 54.82, 49.60, 40.32, 27.74, 27.74, 27.74 ppm; IR (KBr) 3839.58, 3647.7, 3565.74, 3061.44, 3028.66, 3002.62, 2976.59, 2835.81, 2348.87, 2310.3, 1943.89, 1868.68, 1736.58, 1647.88, 1600.63, 1584.24, 1541.81, 1493.6, 1454.06, 1435.74, 1392.35, 1367.28, 1246.75, 1218.79, 1148.4, 1079.94, 1031.73, 992.196, 965.198, 845.633, 772.351, 700.034, 636.394, 581.433, 546.72 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : [M] Calcd for $[\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_5]$ ([M]) 536.2563; found 536.2564. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 200 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 40.93 min, major isomer 32.54 min, 96% ee, $[\alpha]_D^{20} = +11.20$ (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(3-methoxyphenyl)malonate (19)

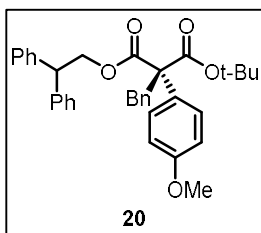


일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **19** 을 얻었다 (65% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.32 (m, 14n),

6.72-6.79 (m, 5n), 4.57-4.74 (m, 2n), 4.26-4.31 (m, 1n), 3.62 (s, 3n), 3.42-3.55 (m, 2n), 1.27 (s, 9n) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.36, 168.70, 158.73, 158.73, 141.10, 140.91, 138.52, 136.28, 130.44, 130.44, 128.59, 128.59, 128.56,

128.56, 128.22, 128.22, 128.13, 128.13, 127.71, 127.71, 126.85, 126.80, 126.59, 120.49, 114.19, 113.13, 82.30, 68.04, 64.69, 54.99, 49.65, 42.61, 27.57, 27.57, 27.57 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3839.58, 3756.65, 3735.44, 3648.66, 3565.74, 3062.41, 3029.62, 2976.59, 2833.88, 2348.87, 2310.3, 1731.76, 1646.91, 1601.59, 1583.27, 1541.81, 1507.1, 1494.56, 1454.06, 1432.85, 1394.28, 1369.21, 1252.54, 1218.79, 1147.44, 1080.91, 1032.69, 965.198, 846.597, 772.351, 700.034, 637.358, 580.469, 545.756, 517.793 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : [M] Calcd $[\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_5]$ ([M]) 536.2563; found 536.2570. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel AS-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 254 nm) retention time: minor isomer 6.78 min, major isomer 8.52 min, 86% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -6.80 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)malonate (20)

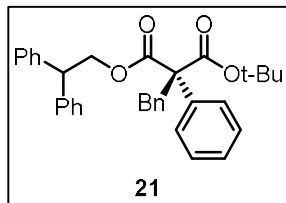


일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **20** 을 얻었다 (45% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00-7.30 (m, 15n),

6.76-6.78 (m, 2n), 6.67-6.71 (m, 2n), 4.64 (ddd, J = 52.6, 11.0, 7.6 Hz, 2n), 4.27 (t, J = 7.4 Hz, 1n), 3.79 (s, 3n), 3.49 (dd, J = 39.1, 13.8 Hz, 2n), 1.26 (s, 9n) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.15, 168.47, 140.84, 140.72, 135.82, 135.48, 133.11,

130.35, 130.35, 129.77, 129.77, 128.65, 128.65, 128.65, 128.65, 128.16, 128.16, 128.10, 128.10, 127.84, 127.84, 127.73, 127.73, 126.93, 126.89, 126.75, 82.62, 68.12, 64.23, 49.68, 42.33, 30.91, 27.57, 27.57, 27.57 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3840.54, 3734.48, 3647.7, 3565.74, 3031.55, 2348.87, 2310.3, 1731.76, 1689.34, 1646.91, 1606.41, 1541.81, 1508.06, 1493.6, 1455.99, 1396.21, 1370.18, 1338.36, 1219.76, 1148.4, 1015.34, 772.351, 699.069, 673.035, 546.72, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : [M] Calcd $[\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_5]$ ([M]) 536.2563; found 536.2570. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 10.70 min, major isomer 12.25 min, 91% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -6.41 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-phenylmalonate (21)



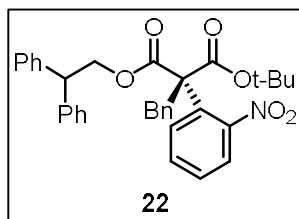
일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

으로 white solid 형태의 물질 **21** 을 얻었다 (mp

97.1°C, 79% yield). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.30 (m, 5n), 7.07-7.23 (m, 14n), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 2n), 4.56-4.73 (m, 2n), 4.27 (t, J = 7.3 Hz, 1n), 3.49 (dd, J = 43.9, 14.2 Hz, 2n), 1.25 (s, 9n) ppm; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.43, 168.78, 141.01, 140.86, 137.08, 136.25, 130.41, 130.41, 130.41, 130.41, 128.58, 128.58, 128.58, 128.58, 128.58, 128.29, 128.18, 128.12, 127.68, 127.68, 127.60, 127.11, 126.82, 126.78, 126.55, 82.22, 67.98, 64.71, 49.65, 42.36, 27.53,

27.53, 27.53 ppm; IR (KBr) 3086.51, 3062.41, 3028.66, 2980.45, 2932.23, 1950.64, 1741.41, 1600.63, 1494.56, 1454.06, 1394.28, 1370.18, 1306.54, 1257.36, 1137.8, 1057.76, 1033.66, 1001.84, 846.597, 786.815, 754.995, 739.567, 700.034, 633.501, 620.002, 587.218, 541.899 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{34}H_{34}O_4]^+([M+H]^+)$ 507.2535; found 507.2543. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OD-H, hexane : 2-propanol = 95 : 5, flow rate = 1.0 ml/min, 23 $^{\circ}\text{C}$, λ = 220 nm) retention time: minor isomer 29.85 min, major isomer 29.86 min, 80% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = -9.67 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (22)



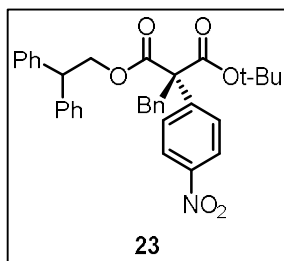
일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

으로 pale yellow sticky oil 형태의 물질 **22** 을 얻었

다 (61% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1n), 7.26 (s, 1n), 7.22-7.25 (m, 4n), 7.14-7.20 (m, 6n), 6.95-7.05 (m, 4n), 6.89-6.91 (m, 2n), 6.39 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1n), 4.69 (ddd, J = 36.5, 11.0, 7.6 Hz, 2n), 4.31 (t, J = 7.6 Hz, 1n), 3.83 (dd, J = 26.0, 14.0 Hz, 2n), 1.29 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 169.44, 167.02, 149.41, 140.71, 140.62, 136.81, 132.25, 132.25, 131.79, 131.33, 130.69, 130.69, 128.56, 128.56, 128.52, 128.52, 128.12, 128.12, 128.12, 127.76, 127.51, 127.51, 126.82, 126.78, 126.29, 124.92, 83.53, 68.48, 65.93, 49.53, 40.22, 27.37, 27.37, 27.37 ppm; IR (KBr) 3062.41, 3029.62, 2978.52, 2347.91,

1748.16, 1735.62, 1603.52, 1577.49, 1531.2, 1495.53, 1454.06, 1394.28, 1357.64, 1258.32, 1198.54, 1177.33, 1145.51, 1079.94, 1063.55, 1032.69, 958.448, 856.239, 841.776, 771.387, 742.46, 700.998, 636.394, 545.756, 517.793 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NO}_6]^+ ([M+H]^+)$ 552.2386; found 552.2383. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 16.61 min, major isomer 12.63 min, 19% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = +7.36 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(4-nitrophenyl)malonate (23)



일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

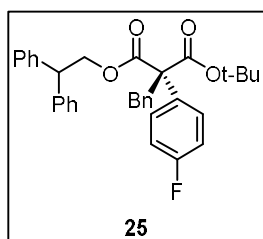
으로 pale yellow sticky oil 형태의 물질 **23** 을 얻었

다 (82% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.96 (m, 2n), 7.25-7.30 (m, 6n), 7.14-7.23 (m, 9n), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 2n), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 2n), 4.70 (ddd, J = 82.5, 11.0, 7.6 Hz, 2n), 4.30 (t, J = 7.6 Hz, 1n), 3.49 (q, J = 13.6 Hz, 2n), 1.32 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.53, 167.81, 146.69, 144.07, 144.07, 140.56, 140.49, 135.15, 130.26, 130.26, 130.26, 130.26, 129.38, 129.38, 129.38, 128.70, 128.70, 128.62, 128.62, 128.15, 128.09, 128.03, 128.01, 127.05, 127.01, 122.55, 83.26, 68.32, 64.82, 49.68, 42.52, 27.59, 27.59, 27.59 ppm; IR (KBr) 3565.74, 2977.55, 2310.3, 1732.73, 1603.52, 1522.52, 1496.49, 1455.99, 1349.93,

1248.68, 1218.79, 1148.4, 1081.87, 855.275, 772.351, 700.034, 546.72, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{34}H_{34}NO_6]^+([M+H]^+)$ 552.2386; found 552.2383. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OD-H, hexane : 2-propanol = 200 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 220 nm) retention time: minor isomer 33.48 min, major isomer 29.31 min, 50% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = -3.20 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(4-fluorophenyl)malonate

(25)



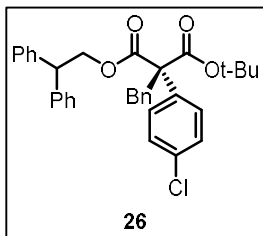
일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **25** 을 얻었다 (76% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.31 (m, 3n), 7.12-7.25 (m, 8n), 7.01-7.12 (m, 4n), 6.78-6.84 (m, 2n), 6.70-6.72 (m, 2n), 4.66

(ddd, J = 60.4, 11.0, 7.8 Hz, 2n), 4.26-4.31 (m, 1n), 3.40-3.53 (m, 2n), 1.28 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.35, 168.68, 162.73, 160.77, 140.89, 140.76, 135.95, 130.41, 130.36, 130.27, 130.15, 130.09, 128.64, 128.64, 128.64, 128.64, 128.17, 128.17, 128.11, 128.11, 127.80, 127.80, 126.92, 126.70, 114.49, 114.33, 82.51, 68.08, 64.13, 49.69, 42.47, 27.58, 27.58, 27.58 ppm; IR (KBr) 3757.62, 3063.37, 3029.62, 2977.55, 1731.76, 1604.48, 1509.99, 1495.53, 1454.06,

1394.28, 1369.21, 1237.11, 1219.76, 1148.4, 1110.8, 1080.91, 1031.73, 843.704, 772.351, 740.531, 700.034, 635.43 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[\text{C}_{34}\text{H}_{334}\text{FO}_4]^+ ([M+H]^+)$ 525.2441; found 525.2441. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OD-H, hexane : 2-propanol = 800 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 11.40 min, major isomer 11.76 min, 39% ee, $[\alpha]_D^{20} = -9.51$ (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(4-chlorophenyl)malonate

(26)



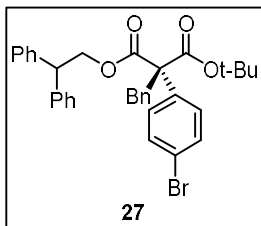
일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **26** 을 얻었다 (78% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.33 (m, 17n), 6.98-7.03 (m, 2n), 6.72 (d, J = 6.9 Hz, 2n), 4.53-4.76 (m, 2n), 4.28 (t, J = 7.6 Hz, 1n), 3.46 (dd, J = 34.2, 14.0 Hz, 2n), 1.28 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3)

δ 170.13, 168.45, 140.82, 140.70, 135.80, 135.48, 133.09, 130.34, 130.34, 130.34, 130.34, 129.76, 129.76, 128.63, 128.63, 128.61, 128.61, 128.14, 128.14, 128.08, 128.08, 127.82, 127.71, 126.91, 126.87, 126.73, 82.59, 68.10, 49.66, 42.32, 31.56, 27.56, 27.56, 27.56 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3839.58, 3734.48, 3647.7, 3565.74,

3030.59, 2977.55, 2348.87, 2310.3, 1731.76, 1689.34, 1646.91, 1602.56, 1541.81, 1508.06, 1494.56, 1455.03, 1396.21, 1370.18, 1338.36, 1249.65, 1219.76, 1148.4, 1095.37, 1015.34, 844.669, 772.351, 700.034, 546.72, 516.829 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{34}H_{34}ClO_4]^+ ([M+H]^+)$ 541.2146; found 541.2155. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 $^{\circ}\text{C}$, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 30.82 min, major isomer 28.30 min, 73% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = -11.50 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-(4-bromophenyl)malonate

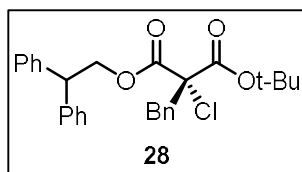
(27)



일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정으로 colorless oil 형태의 물질 **27** 을 얻었다 (87% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07-7.31 (m, 17n), 6.91-6.95 (m, 2n), 6.70-6.72 (m, 2n), 4.65 (ddd, J = 63.0, 11.0, 7.4 Hz, 2n), 4.27 (t, J = 7.6 Hz, 1n), 3.45 (dd, J = 35.4, 13.8 Hz, 2n), 1.27 (s, 9n) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 170.05, 168.37, 141.39, 140.80, 140.68, 136.01, 135.76, 130.66, 130.66, 130.32, 130.32, 130.08, 130.08, 128.67, 128.62, 128.60, 128.28, 128.13, 128.06, 127.82, 126.90, 126.86, 126.76, 126.73, 121.36, 82.61, 68.10, 64.35, 64.27, 49.65, 42.25, 27.54, 27.54, 27.54 ppm; IR (KBr) 3902.25, 3756.65, 3565.74,

3062.41, 3028.66, 2976.59, 2348.87, 2310.3, 1731.76, 1647.88, 1601.59, 1541.81, 1491.67, 1454.06, 1395.25, 1369.21, 1248.68, 1218.79, 1148.4, 1080.91, 1032.69, 1010.52, 843.704, 772.351, 700.034, 634.466, 590.111, 545.756, 504.294 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{29}H_{32}BrO_4]^+([M+H]^+)$ 523.1484; found 523.1479. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 24.09 min, major isomer 16.72 min, 84% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = -16.58 (c 1.0, CHCl_3).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-chloromalonate (28)

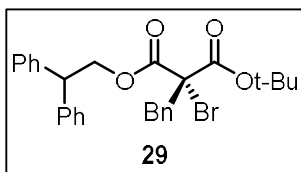


일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

으로 white solid 형태의 물질 **28** 을 얻었다 (mp 70.7°C, 86% yield). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.36 (m, 16n), 7.05-7.11 (m, 2n), 4.71 (d, J = 7.8 Hz, 2n), 4.37 (t, J = 7.4 Hz, 1n), 3.43 (s, 2n), 1.32 (s, 9n) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.68, 164.94, 140.71, 140.55, 133.84, 130.52, 130.52, 130.52, 130.52, 128.66, 128.66, 128.66, 128.66, 128.66, 128.20, 128.14, 128.06, 127.44, 126.99, 126.97, 84.09, 71.48, 69.03, 49.54, 42.78, 27.44, 27.44, 27.44 ppm; IR (KBr) 3839.58, 3734.48, 3565.74, 3031.55, 2980.45, 2348.87, 2310.3, 1745.26, 1602.56, 1541.81, 1508.06, 1496.49, 1455.03, 1371.14, 1277.61, 1219.76, 1151.29, 1085.73, 1031.73, 840.812, 772.351, 699.069, 591.075, 546.72, 508.151 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $[C_{28}H_{30}ClO_4]^+([M+H]^+)$ 465.1833; found

465.1832. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralcel OJ-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 220 nm) retention time: minor isomer 23.04 min, major isomer 32.06 min, 93% ee, $[\alpha]_D^{20}$ = +10.12 (*c* 1.0, CHCl₃).

1-(tert-butyl) 3-(2,2-diphenylethyl) (R)-2-benzyl-2-bromomalonate (29)



일반적인 입체선택적 PTC α -benzylation 실험과정

으로 white solid 형태의 물질 **29** 을 얻었다 (mp 88.9°C, 67% yield). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.35 (m, 4n), 7.22-7.27 (m, 9n), 7.09-7.14 (m, 2n), 4.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2n), 4.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1n), 3.53 (s, 2n), 1.34 (s, 9n) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.77, 165.16, 140.73, 140.60, 134.50, 130.44, 130.44, 128.65, 128.65, 128.65, 128.65, 128.21, 128.21, 128.17, 128.17, 128.03, 128.03, 127.45, 126.98, 126.96, 84.07, 69.14, 64.41, 49.54, 43.32, 27.40, 27.40, 27.40 ppm; IR (KBr) 3565.74, 3062.41, 3030.59, 2978.52, 2930.31, 2348.87, 2310.3, 1741.41, 1602.56, 1541.81, 1495.53, 1455.03, 1430.92, 1395.25, 1370.18, 1260.25, 1219.76, 1150.33, 1084.76, 1031.73, 984.482, 841.776, 772.351, 699.069, 656.643, 589.147, 538.042, 517.793 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for [C₂₈H₃₀BrO₄]⁺([M+H]⁺) 509.1327; found 509.1337. The enantioselectivity was

determined by chiral HPLC analysis (DAICEL Chiralpak AD-H, hexane : 2-propanol = 99 : 1, flow rate = 1.0 ml/min, 23 °C, λ = 250 nm) retention time: minor isomer 17.86 min, major isomer 14.73 min, 94% ee, $[\alpha]_D^{20} = +8.31$ (*c* 1.0, CHCl₃).

V. 참고문헌

1. C.M.Starks, *Journal of the American Chemical Society*. **1971**, 93, 195-199.
2. M. Makosza. *Tetrahedron Letters*. **1966**, 7, 4621-4624.
3. M. Makosza. *Tetrahedron Letters*. **1966**, 7, 5489-5492.
4. T. Ooi, K. Maruoka, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46, 4222-4266.
5. O'Donnell, M.J.; Bennet, W.D.; Wu, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111(6), 2353-2355
6. Ha, M.W. Doctoral thesis, Seoul National University, Seoul, **2015**.
7. (a) Ooi, T.; Kameeda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519.
(b) Ooi, T.; Kameeda, M.; Maruoka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139.
(c) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 154917.
8. Pellegrini, C.; Strassler, C.; Weber, M.; Borschberg, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 1979.
9. Reddy, L. R.; Saravanan P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230.
10. Miyamoto, H.; Okawa, Y.; Nakazaki A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 1805.
11. Fadel, A.; Vandromme, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1153.
12. Tietze, L. F.; Zhou, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2045.
13. Zheng, J.; Xie X.; Zhao, C.; He, Y. et al. *Org. Lett.* **2011**, 13, 173
14. Jeong, N.; Seo, S. D.; Shin, J. Y. *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, 10220.
15. Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, 133, 9682.
16. Wang, M.; Wang, Z.; Shi, Y.; Shi, X.; Fossey, J. S.; Deng, W. *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2011**, 50, 4897.
17. Wang, H.; Shang, M.; Sun, S.; Zhou, Z.; Laforteza, B. N.; Dai, H.; Yu, J.; *Organic Letters*, **2015**, 17, 1228.
 18. Clark, C. T.; Lake, J. F.; Scheidt, K. A. *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, 126, 84.
 19. Singh, R.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2284.
 20. Song, J.; Wang, Y.; Deng, L.; *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 6048.
 21. Reddy, D. S.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 803.
 22. Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, C.; Kim, M.; Jew, S.; Park, H.-g. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4924.
 23. Park, C.; Ha, M. W.; Kim, B.; Hong, S.; Kim, D.; Park, H.-g. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2841.
 24. Zhibin, G. Master's thesis, Seoul National University, Seoul, **2019**.
 25. Yip, S. F.; Cheung, H. Y.; Zhou, Z.; Kwong, F. Y.; *Organic Letters*, **2007**, Vol. 9, No. 17.
 26. Yoshida, Y.; Mino, T.; Sakamoto, M.; *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12749-12753.
 27. Kim, D.; Ha, M. W.; Hong, S.; Park, H.-g. et al. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82 (9), 4936-4943
 28. Hong, S.; Kim, M.; Jung, M.; Park, H.-g. et al. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 1510-1517.

Abstract

Chiral α -malonates are widely used for the structural synthesis of chiral α -quaternary carbon centers of physiologically active pharmaceuticals and natural products. In our laboratory, we reported a high level of stereoselective synthesis results using a phase transfer catalyst (PTC). In previous studies, 5 malonate materials were PTC α -benzylation and 2,2-diphenylethyl malonate was selected as the final material to optimize the reaction conditions. High optical yield (up to 99% ee) was obtained when PTC was reacted at -40°C , 50% aqueous potassium hydroxide and toluene solvent conditions and various electrophiles were used.

In this study, we tried to clarify the electronic effect by using phenyl with various substituents at α position of diphenylethyl malonate. In conclusion, the electron-donating group (EDG) has higher optical yield (up to 96% ee) than the electron-withdrawing group (EWG), which is thought to be due to the interaction with the catalyst.

Key words : asymmetric α -benzylation, phase-transfer catalysis, α -substituted- α -benzyl malonates, electronic effects

Student Identification Number : 2017-29929